

**NELJÄN ETIOLOGIALTAAN TUNTEMATTOMAN
KEHITYSVAMMAOIREYHTYMÄN KLIINiset KUVAUKSET**

Anne Norén
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2016

TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

NORÉN ANNE: NELJÄN ETIOLOGIALTAAN TUNTEMATTOMAN KEHITYSVAMMAOIREYHTYMÄN
KLIINISET KUVAUKSET

Kirjallinen työ, 31 s.
Ohjaajat: LT Auli Sirén ja LT Tanja Saarela

Helmikuu 2016

Avainsanat: kehitysvamma, diagnostiikka, genetiikka

Kehitysvammaisten osuus väestöstä on noin 1 %. Kehitysvamman syy jää epäselväksi noin 50 %:lla kehitysvammaisista tutkimuksista huolimatta. Uusien tekniikoiden, kuten molekyylikaryotyypityksen ja eksomisekvensoinnin avulla voidaan löytää etiologia osalle kehitysvammaisista. Etiologian selvittäminen on tärkeää mm. perinnöllisyysneuvonnan ja prognoosin tarkentamisen vuoksi. Silloin on tärkeää tuntea oireyhtymän kliininen kuvaus.

Tutkimuksessa kerättiin neljän pirkanmaalaisen suvun kehitysvammaisten henkilöiden kliiniset kuvaukset. Suvuissa oli 2–5 tutkimukseen osallistuvaa kehitysvammaista miestä, yhteensä kehitysvammaisia henkilöitä oli 13. Suvut osallistuivat ”Epäselvää kehitysvammaisuutta aiheuttavien geenien tunnistaminen suomalaisissa perheissä” –tutkimukseen.

Tutkimuksessa löydettiin kehitysvammaisia henkilöitä yhdistäviä tekijöitä kaikista suvuista ja saatiin koottua kliiniset kuvaukset oireyhtymistä. Yhdistäviä tekijöitä olivat mm. kehitysvammaisuuden vaikeusaste, ulkoiset piirteet kuten suuret korvat, sairaudet kuten Leberin amauroosi ja autismi sekä käyttäytymisen piirteet kuten levottomuus ja ylivilkkaus.

Oireyhtymien kuvauksia voidaan käyttää hyväksi, jos oireyhtymän etiologia löytyy. Tulevaisuudessa voi löytyä uusia sukuja, joissa on samat kliiniset piirteet kuin nyt kuvatuissa suvuissa.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
1.1 Kehitysvammaisuuden määritelmä	1
1.2 Kehitysvammaisuuden esiintyvyys	1
1.3 Kehitysvammaisuuteen liittyvät kustannukset ja liitännäissairaukset	2
1.4 Kehitysvammaisuuden syyt ja niiden selvittäminen	2
1.5 Etiologista tutkimusta ohjaavia tekijöitä	3
1.6 Perimän merkitys kehitysvammaisuudelle	4
1.7 Perimän mutaatioiden selvittäminen	4
1.7.1 Molekyylikaryotyypitys ja kromosomitutkimus	4
1.7.2 FISH-tutkimus	6
1.7.3 Kohdennettu ja tautigeenien sekvensointi	7
1.7.4 Koko perimän sekvensointi ja eksomisekvensointi	7
1.8 Perimän muutosten merkitys	7
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	8
2.1 Aineisto	8
2.2 Aineiston valinta	8
2.3 Menetelmät	9
2.4 Tutkimuksen tavoitteet	9
3 TULOKSET	9
3.1 Suku 1	9
3.1.1 Raskaus ja synnytys	9
3.1.2 Varhaisvaiheet	10
3.1.3 Kasvu	10
3.1.4 Diagnostiikka	10
3.1.5 Malformaatiot ja dysmorfiat	11
3.1.6 Sairaudet	12
3.1.7 Kognitiivinen kehitys	12
3.1.8 Motorinen kehitys	12
3.1.9 Puheen kehitys	13
3.1.10 Käyttäytyminen	13
3.1.11 Käytännölliset taidot	14
3.2 Suku 2	14
3.2.1 Raskaus ja synnytys	15
3.2.2 Kasvu	15
3.2.3 Diagnostiikka	15

3.2.4 Malformaatiot ja dysmorfiat.....	16
3.2.5 Sairaudet	16
3.2.6 Kognitiivinen kehitys	17
3.2.7 Motorinen kehitys.....	17
3.2.8 Puheen kehitys.....	18
3.2.9 Käyttäytyminen	18
3.2.10 Käytännölliset taidot	19
3.3 Suku 3	19
3.3.1 Raskaus ja synnytys.....	19
3.3.2 Kasvu	19
3.3.3. Diagnostiikka	20
3.3.4 Malformaatiot ja dysmorfiat.....	20
3.3.5 Sairaudet	20
3.3.6 Kognitiivinen kehitys	20
3.3.7 Motorinen kehitys.....	21
3.3.8 Puheen kehitys.....	21
3.3.9 Käyttäytyminen	21
3.3.10 Arkielämän taidot	21
3.4 Suku 4	22
3.4.1 Raskaus ja synnytys.....	22
3.4.2 Kasvu	22
3.4.3 Diagnostiikka	22
3.4.4 Malformaatiot ja dysmorfiat.....	23
3.4.5 Sairaudet	23
3.4.6 Kognitiivinen kehitys	23
3.4.7 Motorinen kehitys.....	24
3.4.8 Puheen kehitys.....	24
3.4.9 Käyttäytyminen	24
3.4.10 Käytännölliset taidot	25
4 POHDINTA	25
5 LÄHTEET	29

1 JOHDANTO

1.1 Kehitysvammaisuuden määritelmä

Kehitysvammaisuuden määritelmän mukaan henkilön älykkyyssosamäärä (ÄO) on alle 70, vamma on todettu ennen 18 vuoden ikää ja adaptiiviset taidot eivät vastaa ikäodotuksia (Aaltonen ja Arvio 2011). Adaptiivisia taitoja ovat käsitteelliset, sosiaaliset ja käytännölliset taidot. Käsitteellisiä taitoja ovat muisti, lukutaito, kirjoittaminen, matemaattinen päättely sekä ongelmanratkaisukyky. Sosiaalisilla taidoilla tarkoitetaan kykyä toimia sosiaalisissa tilanteissa tilanteen edellyttämällä tavalla ja kykyä muodostaa ihmissuhteita. Käytännölliset taidot liittyvät henkilökohtaisesta hygieniasta huolehtimiseen sekä kykyyn tehdä töitä, huolehtia raha-asioista ja säädellä omaa käyttäytymistään. (Roivainen 2015.)

1.2 Kehitysvammaisuuden esiintyvyys

Suomessa kehitysvammaa esiintyy noin 1 %:lla väestöstä (Aaltonen ja Arvio 2011). Muissa korkean tulotason maissa ilmentyvyys on keskimäärin 0,9 % ja matalan tulotason maissa se on jopa 1,6 % (Maulik 2011). Kehitysvammaisuus jaetaan lievään (ÄO 50-70), keskivaikeaan (ÄO 35-49), vaikeaan (ÄO 20-34) ja syvään (ÄO alle 20) kehitysvammaisuuteen. Kehitysvammaisista noin 60 % on lievästi, noin 20 % keskivaikeasti, noin 10 % vaikeasti ja noin 10 % syvästi kehitysvammaisia. (Aaltonen ja Arvio 2011.) Suomessa 100 kehitysvammaista naista kohden on 115 kehitysvammaista miestä (Wilska, 1996). Syitä miesten ylliedustukselle ovat mm. X-kromosomissa periytyvät oireyhtymät, joita esiintyy vain miehillä tai jotka ovat miehillä vaikeampia, autismikirjon yleisyys miehillä ja se, että pojat ovat alttiimpia vammoille ja vammautumiselle (Aaltonen ja Arvio 2011).

1.3 Kehitysvammaisuuteen liittyvät kustannukset ja liitännäissairauksia

Kehitysvammaisuuteen liittyvien kustannusten osuus terveydenhuollon kustannuksista on länsimaissa 5-9 % (Strydom ym. 2010, Polder ym. 2002). Lisäksi täytyy ottaa huomioon, etteivät kaikki kehitysvammaiset saa heille kuuluvia palveluja (Kaski 2006). Syvästi kehitysvammaisten ihmisten elinajan ennuste on 30 % lyhyempi kuin koko väestöllä keskimäärin. Lievästi kehitysvammaisilla elinajan ennuste ei eroa muusta väestöstä (Patja 2001).

Kehitysvammaisuuteen liittyy usein monia liitännäissairauksia, kuten epilepsia, liikuntavamma, aistivamma tai autismi. Lisäksi joihinkin oireyhtymiin liittyy niille tyypillisiä liitännäissairauksia. Esimerkiksi Downin oireyhtymään liittyy kohonnut riski synnynnäisiin sydänvikoihin, keliakiaan, liimakorvaan, huonokuuloisuuteen, kilpirauhasen vajaatoimintaan, leukemiaan ja varhaiseen Alzheimerin tautiin. (Downin oireyhtymä – Käypä hoito).

1.4 Kehitysvammaisuuden syyt ja niiden selvittäminen

Kehitysvammaisuus saatetaan todeta raskauden aikana, heti syntymän jälkeen tai lapsuus- ja nuoruusiässä, useimmiten kuitenkin ennen kouluikää. Kehitysvammaisuus saattaa johtua perintötekijöistä, erilaisista raskauden aikaisista altistuksista, perinataalisista komplikaatioista, infektioista tai tapaturmista. Laajaan lastenneurologiseen tutkimukseen kuuluu anamneesin ja statuksen lisäksi kromosomitutkimus, fragiili X-DNA-tutkimus, virtsan metabolinen seulontatutkimus, vakuolisolututkimus, kilpirauhasen kokeet, kreatiiniinikinaasitutkimus sekä virtsan kreatiini-kreatiniinisuhde. Näiden lisäksi tutkitaan usein pään magneettikuva (MRI), aivosähkökäyrä (EEG) ja molekyylikaryotyypitys. (Aaltonen ja Arvio 2011.)

X-kromosomissa periytyvien geenien mutaatiot selittävät nykytieteen mukaan noin 10 % kehitysvammaisuutta aiheuttavista geenivirheistä (Järvelä 2013). X-kromosomissa sijaitsee yli 100 kehitysvammaisuuteen liittyvää geeniä. Fragile-X oireyhtymän osuus kehitysvammaisuudesta on 0,5-3 %. Se on toiseksi yleisin kehitysvammaisuutta aiheuttava oireyhtymä Downin oireyhtymän (esiintyvyys 8 %) jälkeen. (Willemsen 2014 ja Sharkey ym. 2005)

Vähintään 50 % kehitysvammaisista jää tutkimusten jälkeen ilman kehitysvammaa selittävää syytä (Pettersson 2005). Jos kyseessä on perinnöllinen syy, voidaan lähisukulaisille antaa

perinnöllisyysneuvontaa. Syyn löytyminen mahdollistaa myös tiettyjen sairauksien hoidon (mm. fenyyliketonuria). (Wilska, 1996.) Perheille on usein tärkeää, että he saavat tietää kehitysvammaisuuden syyn. Myöhäiselläkin diagnoosilla on perheelle myönteinen vaikutus. Diagnoosi mahdollistaa omaisille vertaistuen muiden samaa diagnoosia sairastavien kanssa. Diagnoosi lisää tietoa ennusteesta ja mahdollisista liitännäissairauksista, esimerkiksi hypokalsemia on tavallista tietyissä oireyhtymissä (esimerkiksi Williamsin oireyhtymä). Perinnöllisyysneuvontaa annettaessa on tärkeää tietää, onko muutos periytynyt vanhemmilta vai ensimmäistä kertaa suvussa esiintyvä de novo –mutaatio. Noin kolmasosa kliinisesti fenotyyppiin vaikuttavista rakennemuutoksista on de novo –muutoksia ja loput vanhemmilta periytyneitä muutoksia. (Simola 2006.) Kun tunnistetaan lisää samaa mutaatiota kantavia henkilöitä, voidaan kerätä lisää tietoa ja näin prognoosi tarkentuu. Etenkin uusien muutosten yli- tai alitulkinta saattaa johtaa väärään, epätarkkaan tai hyödyttömään diagnoosiin. (Baker ym. 2012.)

1.5 Etiologisia tutkimuksia ohjaavia tekijöitä

Moniin oireyhtymiin liittyy tiettyjä tyypillisiä piirteitä ja liitännäissairauksia. Lisäksi diagnostiikkaa ohjaavia kliinisiä piirteitä voivat olla esimerkiksi epilepsia ja muutokset pään MRI:ssä (erityisesti corpus callosumin muutokset ja merkit neuraalisesta migraatiohäiriöstä). Lisäksi epilepsia, aistivamma tai endokriiniset häiriöt voivat viitata metaboliseen tai mitokondriaaliseen syyhyn. Kardiomyopatia saattaa viitata lysosomitaustaan. (Baker ym. 2012.)

Geenitutkimuksilla löydetään enemmän syitä vaikeasti ja syvästi kehitysvammaisten joukosta kuin lievästi ja keskivaikeasti kehitysvammaisten joukosta. Kehitysvamman syy saattaa olla monogeeninen, monitekijäinen, ulkoisista syistä johtuva tai tuntematon. Vaikeasti ja syvästi kehitysvammaisilla geneettinen etiologia on todennäköisempää kuin lievästi ja keskivaikeasti kehitysvammaisilla. Heillä monogeeninen periytyminen on monitekijäistä ja ulkoisista syistä johtuvaa yleisempää. (Aaltonen ja Arvio 2011) On olemassa tiettyjä kriteerejä, joiden perusteella geneettistä syytä voidaan pitää todennäköisempänä. Näitä tekijöitä ovat mm. synnynnäinen ja laaja-alainen viive neurokognitiivisessa kehityksessä, yksi tai useampi merkittävä malformaatio eli epämuodostuma, ennen syntymää alkanut epänormaali kasvu, kraniofasiaaliset dysmorfiat, epätavalliset käytöksen fenotyypit (erityisesti autismi), epänormaalit dermatoglyfit (sormien ja

kämmenien ihopoimut) tai trichoglyfit (hiusten pyörteet) sekä suku, jossa on paljon keskenmenoja, oppimisvaikeuksia tai epämuodostumia. (Sharkey ym. 2005.)

1.6 Perimän merkitys kehitysvammaisuudelle

Elävinä syntyneistä lapsista 0,8 %:lla on jonkinlainen kromosomipoikkeavuus ja näistä puolella se vaikuttaa fenotyyppiin eli ilmiasuun (Sharkey ym. 2005). Noin 85 % kehitysvammaisuudesta johtuu kokonaan tai osittain perimästä. Geenitutkimukset ovat siten tärkeässä asemassa selvittäessä epäselvää kehitysvammaisuutta. (Joris 2006.) Perimän vaikutus voidaan jaotella karkeasti kromosomien poikkeavuuksiin, yhden geenin virheeseen tai leimautumiseen ja epigeneettisiin tekijöihin liittyviin seikkoihin. Periytyminen saattaa olla Mendelin periytymissääntöjen mukaista (X-kromosomiin liittyvää, autosomaalista dominanttia, autosomaalista resessiivistä tai mitokondriaalista) tai liittyä leimautumiseen ja epigeneettisiin tekijöihin. (Willemsen 2014.)

Genomista voidaan löytää useita yhden nukleotidin polymorfioita, joiden ansiosta jokaiselle muodostuu ainutlaatuinen genomi. DNA-molekyyleissä tapahtuu muutoksia usein, mutta useimmiten elimistön DNA:n korjausmekanismit korjaavat nämä vauriot. Genomissa saattaa olla useita erilaisia mutaatioita, kuten yhden emäsparin muutoksia eli pistemutaatioita, duplikaatioita eli kahdentumia, deleetioita eli yhden tai useamman emäsparin häviämiä, inversioita eli kääntymiä, translokaatioita eli siirtymiä, joissa osat kahdesta eri kromosomista vaihtavat paikkoja, kromosomien päiden yhdistymisiä rengaskromosomiksi deleetioiden seurauksena, insertioita eli ylimääräisten emäsparien liittymisiä genomiin tai geenien kopionumeroiden vaihteluita. On haastavaa selvittää, mitkä näistä muutoksista vaikuttava henkilön fenotyyppiin. (Simola 2006.)

1.7 Perimän mutaatioiden selvittäminen

1.7.1 Molekyylrikaryotyypitys ja kromosomitutkimus

Ensisijainen tutkimus on molekyylrikaryotyypitys. Sen avulla voidaan löytää 5-10 kb:n muutoksia, mikä tarkoittaa 1000-kertaista resoluutiota verrattuna tavalliseen karyotyypitykseen. (Batzir ym. 2005.) Molekyylrikaryotyypityksellä tarkoitetaan perimän kopiokokumuutosten tutkimista mikrosirun avulla (Tyybäkinoja ja Knuutila 2006). On tehty useita tutkimuksia, joilla molekyylrikaryotyypityksellä on etsitty syitä selittämättömälle kehitysvammaisuudelle.

Tutkimusten tuloksiin vaikuttavat mm. tutkimusmenetelmä ja tutkittavien valintakriteerit. Osassa tutkimuksista tutkittaville oli tehty tutkimuksia karyotyypityksen ja FISH-tekniikoiden avulla. Osassa tutkimuksista oli otettu mukaan vain henkilöitä, joille todennäköisemmin löytyisi diagnoosi fenotyypin perusteella ja toisinaan tutkittavat oli valittu satunnaisemmin. Tuloksena uusia merkittäviä muutoksia löytyi 9-24 %:lle kehitysvammaisista. (Hoyer ym. 2007, Knuutila ym. 2008, Shaw-Smith ym. 2004.)

Suomessa tehdyssä tutkimuksessa 104 potilaalle oli tehty kromosomitutkimus, jonka perusteella karyotyyppi oli normaali. Tämän jälkeen heille tehtiin molekyylidikaryotyypitys oligonukleotidipohjaisella mikrosirulla. Tutkituista 29:lla (27%) todettiin muutos, ja 18:lla (17%) tätä voitiin pitää kehitysviiveen syynä. (Knuutila ym. 2008.)

Eräässä tutkimuksessa oli 50 keskivaikeasti tai vaikeasti kehitysvammaista henkilöä, joista lähes kaikille oli tehty karyotyypitys ja subtelomeerialueiden FISH-tutkimus ilman merkittävää patogeenilöydöstä. Tutkimukseen oli valittu sellaisia kehitysvammaisia, joiden kohdalla syyn löytyminen oli ennakkoon todennäköistä. Koko eksomi käytiin läpi molekyylidikaryotyypityksellä, jonka avulla löytyi merkittävä deleetio tai duplikaatio 24 %:lle tutkittavista. (Shaw-Smith ym. 2004.)

Eräässä tutkimuksessa oli 104 kehitysvammaista, joille ei ollut löytynyt syytä karyotyypityksellä tai subtelomeerialueiden tutkimisella. Tutkittavia ei ollut valittu syyn löytymisen todennäköisyyden perusteella. Aineistossa 9,1 %:lle tutkittavista löytyi molekyylidikaryotyypityksen avulla tautia aiheuttava poikkeama, joka oli kooltaan 0,4–14 Mb. Tutkimuksessa erotuskyky deleetioille oli 400–500 kb (kiloemäs) ja duplikaatioille 900–1000 kb. Haasteena on määrittää, kuinka pieniä muutoksia pidetään merkittävinä. Pienellä rajalla tulee paljon vääriä positiivisia. Jos taas muutoksilta vaaditaan suurta kokoa, jää osa pienemmistä mutaatioista huomaamatta. Samoja tuloksia, noin 10 %, on saatu myös matalammalla resoluutiolla, joten on voitu päätellä, että suurin osa merkittävistä muutoksista on yli 1 Mb:n (1 Mb = 1 000 000 emäs paria) kokoisia. Osa löydettyistä muutoksista oli aikaisemmin tunnistettuja oireyhtymiä. (Hoyer ym. 2007.)

Molekyylidikaryotyypitys on sivuttanut tavallisen kromosomitutkimuksen ensisijaisena tutkimuksena. Kromosomitutkimuksella voidaan löytää tasapainotettuja translokaatioita, joita ei molekyylidikaryotyypityksellä löydetä. Erotuskyvyksi tällä menetelmällä saadaan parhaillaan 5–10

Mb. Kromosomitutkimuksessa metafaasivaiheen kromosomit värjätään, järjestetään ja numeroidaan valomikroskoopin avulla. Menetelmällä voidaan tutkia kromosomien lukumäärää, kokoa, morfologiaa, käsivarsien pituutta ja sitoutumistapaa. Tällä menetelmällä paljastuvia kehitysvammaa aiheuttavia muutoksia ovat mm. kromosomien deleetiot ja duplikaatiot, kuten autosomien trisomiat ja kromosomien pään deleetiot. Karyotyypityksellä voidaan löytää mm. yleisin kehitysvammaa aiheuttavaa tekijä, joka on trisomia 21 eli Downin oireyhtymä. Sen esiintyvyys on 8 %. (Sharkey ym. 2005.) Kromosomin pään deleetioista johtuvia oireyhtymiä, jotka voidaan löytää tällä menetelmällä, ovat esim. Wolf-Hirschhorn ja Cri du chat (Sharkey ym. 2005). Tutkimuksella voidaan löytää syy 12,5–14,5 %:lle kehitysvammaisista (Willemsen 2014).

1.7.2 FISH-tutkimus

Fluorescent in situ hybridisatio –tutkimuksessa (FISH) leimataan DNA-koettimia fluoresoivalla aineella. Nämä koettimet hybridisoidaan interfaasivaiheen soluihin tai metafaasin kromosomipreparaatteihin. Menetelmällä määritetään merkittyjen DNA-alueiden olemassaolo, lukumäärä ja sijainti. Tekniikalla voidaan löytää tunnettuja mikrodeleetio-oireyhtymiä tai sillä voidaan tutkia kaikki subtelomeerialueet. (Joris 2006.) Subtelomeerialueiden uudelleenjärjestäytymistä voidaan pitää toiseksi yleisimpänä kehitysvammaisuutta aiheuttavana tekijänä (noin 5,1 % kehitysvammaisista) Downin oireyhtymän jälkeen (Sharkey ym. 2005).

Rajoituksena on, että kerralla voidaan määrittää vain rajallinen määrä kohteita eikä hyvin pieniä kohteita voida tutkia. Mikrodeleetioiden lisäksi FISH-tutkimuksella voidaan löytää mikroduplikaatioita. Submikroskooppiset kopiolumäärien vaihtelut aiheuttavat eri tutkimusten mukaan 5-20 % kehitysvammaisuudesta. Niitä löytyy myös muualta kuin subtelomeerialueelta. Kaikki nämä muutokset eivät aiheuta kehitysvammaisuutta. (Joris 2006) FISH-tutkimuksella voidaan löytää monia mikrodeleetio-oireyhtymiä, joita ei voida havaita valomikroskooppitutkimuksella, esimerkiksi Williamsin, Angelmannin ja Prader-Willin oireyhtymät. Lisäksi sillä voidaan löytää valomikroskopiinnilla löytymättä jääneet Wolf-Hirschhorn– ja Cri du chat –oireyhtymät. (Sharkey ym. 2005.)

Karyotyypityksen ja FISH-tutkimuksen avulla voidaan löytää etiologia yhteensä 10-25 %:lle kehitysvammaisista (Joris 2006 ja Willemsen 2014).

1.7.3 Kohdennettu ja tautigeenien sekvensointi

Sekvensointi voidaan kohdentaa vain tiettyyn, tunnettuun genomin alueeseen, jolloin voidaan pienentää kustannuksia ja vähentää turhaa tietoa. Tekniikat voivat perustua mm. polymeraasiketjureaktio-monistukseen (PCR), kohde-DNA-renkaisuun tai hybridisaatioon. (Myllykangas ym. 2013.) Kliinisen kuvan viitatessa johonkin tiettyyn oireyhtymään sekvensoidaan kyseiseen oireyhtymään liittyvä geeni tai tutkitaan kohdennetusti kyseisen geenin tunnetut suomalaiset mutaatiot.

Monesta suomalaisen tautiperimän taudista on määritetty ensin kliininen kuva, jonka avulla on voitu löytää muita samaa tautia sairastavia ja vasta myöhemmin on löydetty oireyhtymää aiheuttava mutaatio. Tällaisia kehitysvammaa aiheuttavia tauteja ovat muun muassa aspartyyli-glukosaminurea (AGU), infantili neuronaali seroidilipofuskinoosi (INCL) ja juveniili neuronaali seroidilipofuskinoosi (JNCL). (Wilska, 1996.)

1.7.4 Koko perimän sekvensointi ja eksomisekvensointi

Eksomisekvensoinnilla (Whole Exome Sequencing, WES) tarkoitetaan genomin proteiinien tuotantoa ohjaavien alueiden emäsjärjestyksen selvittämistä, mikä kattaa noin 2 % genomista. Tällä tavalla voidaan tutkia suuri osa kliinisesti merkittävistä perimän alueista pienemmillä kustannuksilla, kuin koko perimän sekvensoinnilla (Whole Genome sequencing, WGS). (Myllykangas ym. 2013.) Eksomisekvensointi on lupaavin uusi menetelmä aiemmin tunnistamattomalle perintötekijöistä johtuvalle kehitysvammaisuudelle. Sen avulla on löydetty mm. Millerin oireyhtymää aiheuttava geenivirhe neljän potilasnäytteen avulla (Ng ym. 2010a) ja Kabukin oireyhtymää aiheuttava MLL2-geeni (Ng ym. 2010b).

1.8 Perimän muutosten merkitys

Kahdella ei-sukulaisella on yli 2 000 000 eroavaisuutta heidän DNA-sekvensseissään, joten on ollut haastavaa määrittää vertailugenomi eli referenssigenomi. Tällainen voidaan luoda useiden ihmisten genomien perusteella. Jos tutkittavasta genomista löytyy muutos, joka vaikuttaa fenotyyppiin, puhutaan patogeenisestä mutaatiosta. Muussa tapauksessa kyseessä on benigni variantti tai variantti ilman tunnettua vaikutusta (variant of unknown significance, VUS).

Varianttien merkityksen tunnistamista varten on kehitetty tietokantoja ja ohjelmia, joilla voidaan selvittää muutosten merkitystä. Tulkinassa täytyy ottaa huomioon fenotyyppi, mahdollinen periytyminen ja variantin mahdollisuus vaikuttaa tuotettavaan proteiiniin. Sitä mukaan, kun sekvensoidaan lisää genomeja, saadaan tarkemmin tietoa, mitkä varianteista ovat merkittäviä. (Bick ja Dimmock 2011.)

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tutkimuksessa käytetään TAYS:n kehitysvammapoliklinikalla tunnistettuja sukuja, joissa yhdellä tai useammalla henkilöllä on kehitysvamma. Suvut osallistuvat ”Epäselvää kehitysvammaisuutta aiheuttavien geenien tunnistaminen suomalaisissa perheissä” -tutkimukseen, jossa perinnöllisiä syitä etsitään eksomisekvenssoinnin avulla. Suvuissa kehitysvamman syy on jäänyt epäselväksi aiemmista laajoista etiologisista tutkimuksista huolimatta.

2.2 Aineiston valinta

Tähän tutkimukseen on valittu neljä sukua, joissa kehitysvammaa esiintyy lähinnä miehillä. Yhteensä tutkittavia henkilöitä on 13. Tutkimuksessa kerätään tietoa Pirkanmaan sairaanhoitopiirin kehitysvammapoliklinikalla olevista asiakaskertomuksista sekä sairauskertomuksista. Sairauskertomukset saatiin käyttöön sellaisista sairaaloista, joihin tutkittavalla on tai on ollut hoitosuhde.

2.3 Menetelmät

Tutkimuksessa käydään läpi edellä mainitut lähteet ja kerätään kattavasti tutkittavien kliiniset piirteet, mm. kehitysvamman taso, dysmorfiat, liitännäissairaudet, adaptiiviset taidot ja omatoimisuustaidot. Kerätään tiedot raskausajasta, synnytyksestä ja suoritetuista etiologisista tutkimuksista. Saman suvun kehitysvammaisten henkilöiden kliinisiä löydöksiä vertaillaan keskenään. Tiedot tutkittavista on kerätty pääasiassa kevään 2013 aikana. Lisäksi muutamia tarkennuksia on tehty syksyllä 2015.

2.4 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on määrittää kunkin suvun kehitysvammaoireyhtymän fenotyyppi. Tutkimus lisää tietoa kehitysvammaisuudesta ja siihen liittyvistä kliinisistä piirteistä tutkituissa suvuissa.

3 TULOKSET

3.1 Suku 1

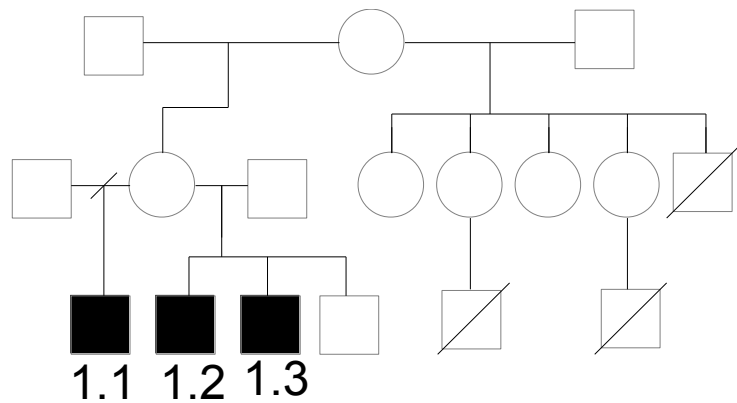
Perheeseen kuului neljä poikaa, joista kolmella todettiin kehitysvamma. Pojat olivat tietojen keräämisvaiheessa 17-, 8- ja 7-vuotiaita. Pojilla oli sama äiti, mutta vanhimmalla pojalla oli eri isä kuin kahdella nuoremmalla pojalla. Äidinäidin siskonpojalla oli kehitysvammainen lapsi, mutta hänen kehitysvammastaan ei ollut tarkempaa tietoa. Sukupuu on esitetty kuvassa 2.

3.1.1 Raskaus ja synnytys

Poikien 1.1 ja 1.2 raskaudet saivat alkunsa lapsettomuushoidoilla (hormonistimulaatio ja koeputkihedelmöitys). Pojat 1.1 ja 1.2 syntyivät pienikokoisina, poika 1.3 oli normaalipainoinen. Ainakin kahden pojan päänympärykset olivat keskimääräistä pienemmät (ks. taulukko 1).

- Terve mies
- Terve nainen
- Sairas mies
- Sairas nainen
- Oireeton kantaja
- Kuollut mies
- Kuollut nainen

Kuva 1. Sukupuun merkkien selitykset



Kuva 2. Suvun 1 sukupuu

3.1.2 Varhaisvaiheet

Pojalle 1.2 tehtiin neonataalikaudella sydämen ultraääni (UÄ) -tutkimus, jossa todettiin avoin foramen ovale, kapea duktus ja pieni kammioväliseinän aukko (VSD), jonka kautta tapahtui oikovirtausta molempiin suuntiin. Avoin VSD sulkeutui ensimmäisten elinpäivien aikana. Pojan 1.3 opistotonustaipumukseen kiinnitettiin huomiota pian syntymän jälkeen.

Taulukko 1. Suvun 1 jäsenten syntymäpainot ja -pituudet sekä päänympärykset.

Henkilö	1.1	1.2	1.3
Syntymäpaino	2530	2460	3590 g
Syntymäpituus	47 cm	45 cm	51 cm
Päänympäryys	-	31 cm -2,5 SD	33,5 cm -1,5 SD

3.1.3 Kasvu

Pituuskasvu eteni kaikilla pojilla tasaisesti -2– -1 SD-käyrillä. Paino pysytteli -20– -10 %:n käyrillä.

Päänympäryys oli kaikilla pojilla pieni syntymästä alkaen. Pojilla 1.2 ja 1.3 se oli jatkuvasti -2 SD-käyrän alapuolella, pojalla 1.1 se kulki -1 SD-käyrällä.

3.1.4 Diagnostiikka

Kehitysvammaisuuden syytä etsittäessä pojille tehtiin pään MRI-tutkimukset sekä useita geenitutkimuksia, mm. Fragiili X, CATCH22-FISH-tutkimus, X-kromosomisten XNP ja MID1-geenien ns. Mutaatio-hot spot -alueet, ATRX-geenin ja Opitz B/BBB-tutkimukset. Tutkimuksissa ei löytynyt poikkeavuuksia. Pojalta 1.2 tutkittiin myös kreatiniini, kalsiumaineenvaihdunta, alaniiniaminotransferaasi (ALAT) sekä kilpirauhas- ja sokeriarvot.

3.1.5 Malformaatiot ja dysmorfiat

Pojilla voitiin todeta mm. seuraavia yhteisiä ulkonäön piirteitä. Kaikilla pojilla oli ulkonevat, hieman alhaalla olevat, suurehkot korvat. Pojalla 1.2 niitä kuvattiin löysärustoisiksi ja häneltä puuttuivat korvien antihelikspoilmut. Hänen korvalehden pituus oli 5,6 cm, päänympärykseen verrattuna korvan koko oli +1,5 SD-käyrällä. Pojilla 1.1 ja 1.2 todettiin hypospadiat, mutta pojalla 1.3 sitä ei ollut.

Muutoksia sydämessä esiintyi kahdella kolmesta pojasta. Pojalla 1.1 oli sydämessä lievä aorttaläpän ahtauma ja kapea aortankaari. Aorttaläppä oli toiminnallisesti kaksipurjeinen mutta rakenteellisesti kolmipurjeinen.

Varhaisvaiheiden jälkeen aorttaläpän stenoosi hävisi, mutta läppään ilmaantui pieni vuoto. Myös trikuspidaalili- ja mitraaliläpissä oli pienet vuodot. Pojalla 1.2 aortankaari vaikutti oikealla melko jyrkältä.

Pojalla 1.1 oli litteäähköt korvakäytävät, hentorakenteiset kädet, lyhyehköt sormet ja kaksiosainen kivespussi sekä kalpeahko iho. Hänellä oli hypertelorismia, jota oli lievänä myös poikien terveellä äidillä.

Pojalla 1.2 oli prominoivat otsasauma ja kallon sagittaalisauha. Pojalla oli nelisormipoilmut, sormet olivat melko tasaleveät ja kummassakin kynnärnivelessä oli lievät ulkorotaatiovajeet. Jalkaterät olivat kapeat ja II-varvas nousi muiden päälle. Silmät olivat suuret. Hänellä oli hevosenkenkämunuainen. Leikki-iässä huomattiin rintarangassa iholla kellertävä hyperkeratoottinen muutos.

Taulukko 2. Suvun 1 tyypillisiä piirteitä.

Henkilö	1.1	1.2	1.3
Dysmorfiat			
Sydänmuutokset	+	+	-
Suuret, alhaalla olevat, ulkonevat korvat	+	+	+
Hypospadiat	+	+	-
Hevosenkenkämunuainen	-	+	-
Nelisormipoilmu	-	+	-
Sairaudet			
Allergiset sairaudet	+	+	+
Univaikeudet	+	+	+
Kehitys ja käyttäytyminen			
Motorisen kehityksen viive	+	+	+
Puheen kehityksen viive lapsuudessa	+	+	+
Puheen kehityksen viive kouluiässä	-	+	-
Keskittymiskyvyttömyyttä ja yliaktiivisuutta	+	+	+

Pojalla 1.3 oli sirot kasvot, suuret silmät ja korkeahko kitalaki.

3.1.6 Sairaudet

Kaikilla perheen kehitysvammaisilla pojilla todettiin allergisia sairauksia. Pojalla 1.1. todettiin atooppista astmaa ja kaikilla pojilla oli ruoka-aineallergioita.

Pojalla 1.1 oli pienestä alkaen univaikeuksia, jotka jatkuivat ainakin murrosikään asti. Myös pojalla 1.3 uni oli katkonaista. Pojalla 1.2 oli allergia- ja infektioalttisuuden lisäksi refluksia sekä kuumeekouristuksia.

3.1.7 Kognitiivinen kehitys

Selvä kehityksen viive näkyi jo varhaislapsuudessa tai leikki-iässä. Kokonaiskehityksessä poika 1.1 oli 4,5 vuotiaana 3–4-vuotiaan tasolla, poika 1.2 oli 6-vuotiaana 2–3-vuotiaan tasolla ja poika 1.3 oli 7,5-vuotiaana 5–6-vuotiaan tasolla. Tietoja kerättyä kaikkien kolmen pojan kehitysvamman taso oli lievä. Kaikilla pojilla oli vahvuutena toiminnanohjaus ja arkielämän taidot. Taitoprofiilissa oli vaihtelua poikien välillä (katso taulukko 3). Poika 1.1 oppi lukemaan, vaikkakin luetun ymmärtäminen oli vaikeaa. Hän oppi myös kirjoittamaan.

3.1.8 Motorinen kehitys

Motorinen kehitys oli kaikilla pojilla hidasta varhaislapsuudesta alkaen. Poika 1.1 oli varhaislapsuudessa hypotoninen, pojalla 1.2 lihastonus oli suurentunut erityisesti alaraajoissa. Kävelemään oppiminen tapahtui pojilla 19–25 kuukauden iässä. Kouluikään mennessä pojilla oli karkeamotoriikassa ongelmia tasapainon, vartalonhallinnan sekä voimankäytön suhteen. Myös hienomotoriikka oli selvästi viiveistä, pinsettiote tuli esiin 18–26 kuukauden iässä. Pojat eivät ottaneet ikätovereitaan myöhemminkään kiinni hienomotorisissa taidoissa.

Taulukko 3. Suvun 1 jäsenten kognitiivinen kehitys.

Henkilö	1.1	1.2	1.3
Kehitysvamman taso	Lievä	Lievä	Lievä
Vahvuudet	Kielelliset taidot kouluiässä lähellä ikätasoa	Ei-kielelliset taidot (visuomotoriset ja havaintomotoriset taidot, hahmottaminen)	Kielelliset taidot, erityisesti yleistietous
Heikkoudet	Visuomotoriset taidot	Kielelliset taidot	Ei-kielelliset taidot

3.1.9 Puheen kehitys

Puheen kehitys oli viivästynyttä kaikilla pojilla. Ensimmäiset sanat tulivat 3–4-vuotiaana. Lapsuudessa passiivinen sanavarasto oli aktiivista sanavarastoa vahvempaa. Kouluiässä poikien 1.1. ja 1.3 sanavarasto ja puheen ymmärtäminen ylsivät ikätasolle, pojalla 1.2 kielellisessä kehityksessä oli edelleen useamman vuoden viive.

3.1.10 Käyttäytyminen

Kaikki pojat olivat mielellään kontaktissa muiden ihmisten kanssa. Henkilöitä kuvailtiin hyväntuulisiksi, reippaiksi, ystävällisiksi, avoimiksi ja luottavaisiksi. Kaikilla pojilla oli sosiaalisessa kanssakäymisessä merkittävänä ongelmana lyhytjännitteisyys, levottomuus, keskittymiskyvyttömyys ja omaehtoisuus. Erityisesti siirtymät ja muutokset olivat hankalia ja niissä tuli esiin jumiutumista. Käytöksessä esiintyi aggressiivisuutta, motorista levottomuutta, impulsiivisuutta ja ärsykeherkkyyttä. Pojalla 1.1 todettiin aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö (ADHD) ja pojalla 1.2 oli ADHD-tyyppistä oireilua, mutta ei tutkimuksen aikana vielä ADHD diagnoosia. Pojan 1.1 sosiaalinen kehitys oli 4,5-vuotiaana 3–3,5-vuotiaan tasolla.

Aistiyli- ja aliherkkyyksiä esiintyi pojilla 1.1 ja 1.2. Heillä oli selkeää poikkeavuutta aistimusten rekisteröinnissä, aistimushakuisuudessa sekä aistimusten välttämisessä eri aistien alueilla.

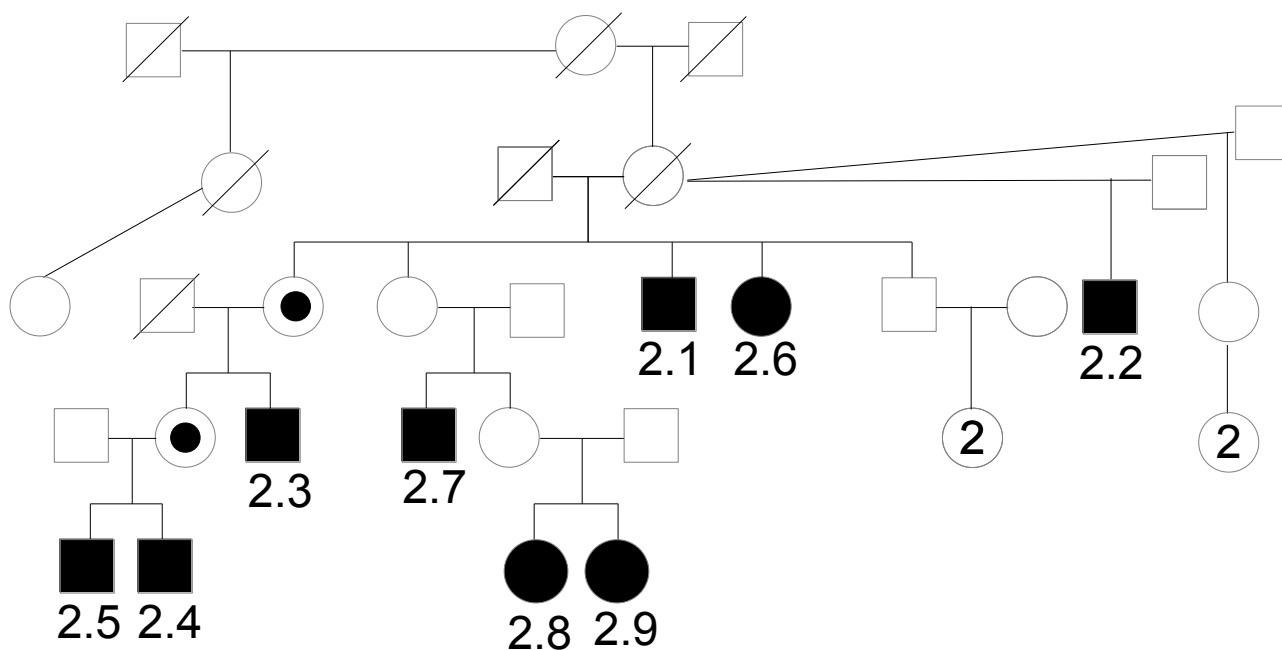
3.1.11 Käytännölliset taidot

Pojat tarvitsivat paljon ikätovereitaan enemmän apua arkipäivän toiminnoissa. Kouluikään mennessä pojat 1.1 ja 1.3 oppivat pukeutumaan itse valmiiksi valittuihin vaatteisiin nappeja ja nauhoja lukuunottamatta. Poika 1.2 tarvitsi pukeutumisessa enemmän apua. Hygienian hoitamisessa pojat vaativat tukea, poika 1.1 huolehti kouluiässä melko hyvin omasta hygieniastaan, mutta pojilla 1.2 ja 1.3 oli suurempia haasteita. Kaikki pojat tarvitsivat vielä kouluun mennessä muistutusta vessa-asioissa tai vaippoja. Kouluikään mennessä pojat oppivat syömään itse.

Poika 1.1 osasi 16-vuotiaana kulkea itsenäisesti lyhyitä, tuttuja matkoja. Hän pärjäsi yksin muutaman tunnin ja osasi yksinkertaisia kodin askareita. Hän tunnisti kellonaikoja. Hän tarvitsi edelleen tukea arjen toiminnoissa, koska ei ymmärtänyt rahan arvoa eikä löytänyt toimintamalleja yllättävissä tilanteissa.

3.2 Suku 2

Suvussa oli tietävästi ainakin seitsemän kehitysvammaista henkilöä, joista kuusi oli miehiä ja yksi nainen. Käytettävissä oli viiden miehen tiedot (ks. kuva 3). Tietojen keräämisen aikaan mies 2.1 oli 62-vuotias, mies 2.2 oli 72-vuotias, mies 2.3 oli 45-vuotias, poika 2.4 oli 16-vuotias ja mies 2.5 oli



Kuva 3. Suvun 2 sukupuu

19-vuotias. Lisäksi asiakaskertomuksissa oli maininta, että suvussa saattaisi olla aikaisemmissakin sukupolvissa jonkintasoista kehitysvammaisuutta. Kuvassa 2 näkyvälle naiselle 2.6 tehtiin kognitiiviset tutkimukset, joiden perusteella hänellä todettiin keskivaikea kehitysvamma. Hän ei ole ollut ikinä työelämässä. Hänestä ei ollut käytettävissä enempää tietoja. Sukuun kuului myös kehitysvammainen mies 2.7. Hän ja hänen perheensä eivät halunneet osallistua tutkimukseen. Myös tytöt 2.8 ja 2.9 ohjautuivat tutkimuksen aikana kehitysvammahuollon palveluihin. He ja heidän vanhempansa eivät halunneet osallistua tutkimukseen. Henkilöiden 2.4 ja 25 sekä 2.3 äidit olivat mutaation oireettomia kantajia.

3.2.1 Raskaus ja synnytys

Saatavilla olevien tietojen mukaan raskauksissa tai synnytyksissä ei ollut poikkeavaa.

3.2.2 Kasvu

Syntymäpaino oli tiedossa olevilla (henkilöt 2.3, 2.4 ja 2.5) välillä 4020-4490 g. Henkilöiden pituuskasvu eteni lapsuudessa -1– +1 SD-käyrillä ja paino -10– +10-käyrillä. Aikusiässä henkilöt olivat 171–179 cm pitkiä ja heidän BMI (body mass index, painoindeksi) oli 18,5–27.

3.2.3 Diagnostiikka

Laajimmin tutkittiin poikaa 2.4. Häneltä tutkittiin FragileX-tutkimus, hyvin pitkäketjuiset rasvahapot, kreatiinikinaasi, metaboliset seulat, pään MRI, karnitiini, laktaatti ja Catch22-tutkimus. Näistä laktaatti oli virtsassa lievästi koholla, mutta muuten tutkimuksissa ei ollut mitään poikkeavaa. Miehellä 2.5 tutkittiin oligosakkaridit, aminohapot, glykosaminoglykaani, tyreotropiini, vakuolisolut sekä pieni verenkuvasta normaalein löydöksiin. Muiltakin kehitysvammaisilta henkilöiltä tutkittiin Fragiili X-tutkimus sekä kromosomitutkimus, joista ei löytynyt selittävää syytä.

Miehellä 2.3 todettiin EEG-tutkimuksessa poikkeavaa aivosähkötoimintaa. EEG:ssä taustarytmi oli poikkeavan hidasta ja rikkonaista ja molemmiin puoliin temporaalialueilla oli purkauksellista toimintaa.

3.2.4 Malformaatiot ja dysmorfiat

Henkilöillä 2.1, 2.2, 2.4 ja 2.5 oli suurehkot korvalehdet. Henkilöillä 2.4 ja 2.5 oli kaksiosainen uvula. Muuten miehillä ei ollut yhteisiä ulkoisia poikkeavuuksia. Miehellä 2.2 oli suurikokoiset kivekset. Pojalla 2.4 oli vasemmassa kädessä nelisormipoimu, aavistuksen vinot luomiraot, epikantuspoimut, tylppä nenä ja lyhyehkö kaula. Miehellä 2.5 oli hypertelorismia eli silmät sijaitsivat tavallista etäämmällä toisistaan, leveä otsa, pyöreä kallo ja vähäinen syndaktylia eli yhdysvarpaisuus II–III-varpaiden välissä. Henkilöillä 2.3 ja 2.4 oli ahdas esinahka ja ainakin henkilöllä 2.3 päädyttiin operaatioon..

3.2.5 Sairaudet

Kolmella viidestä henkilöstä oli karsastusta (2.3, 2.4 ja 2.5). Miehellä 2.1 oli lapsuudessa kouristuskohtauksia. Henkilöllä 2.3 oli aikuisiällä runsaasti luomia. Miehen 2.5 napaverinäytteestä löydettiin tyypin 1 diabetekselle altistava geenimutaatio osana diabetestutkimusta. Hänellä oli myös atooppista taipumusta ja univaikeuksia.

Taulukko 4. Suvun 2 tyypillisiä piirteitä.

Henkilö	2.1	2.2	2.3	2.4	2,5
Dysmorfiat					
Suurehkot korvalehdet	+	+	-	+	+
Nelisormipoimu	-	-	-	+	-
Kaksiosainen uvula	-	-	-	+	+
Syndaktylia	-	-	-	-	+
Sairaudet					
Poikkeava EEG	-	-	+	-	-
Karsastus	-	-	+	+	+
Ahdas esinahka	-	-	+	+	-
Kouristuskohtauksia	+	-	-	-	-
Kehitys ja käyttäytyminen					
Puheen kehityksen viive	+	+	+	+	+
Käytösongelmat	+	+	+	+	+
Voimakkaat kiinnostuksen kohteet	+	-	+	-	-
Epäsopiva seksuaalinen käytös	-	+	+	+	-

Ikääntymisen myötä miesten 2.1 ja 2.2 ryhti painui selvästi etukumaraan ja kävelytyyli muuttui töpöttäväksi 40 ikävuoden jälkeen. Miehellä 2.2 tehtiin 67-vuotiaana pään MRI-tutkimus. Sitä edelsi kävellessä taipuminen toiselle sivulle ja käsien puristusvoimien heikentyminen. MRI:ssä todettiin kohtalaista aivojen keskialueen (mm. Corpus callosum) ja aivokuoren atrofiaa. Lisäksi oli atrofiaa amygdohippocampaalikompleksin alueella, mikä viittaa Alzheimerin tautiin. Myös toimintakyky lähti silloin laskuun ja muistissa sekä kognitiivisissa taidoissa oli laskua.

3.2.6 Kognitiivinen kehitys

Kehitysvamman taso vaihteli keskivaikeasta vaikeaan (katso taulukko 6). Kaikilla kehitys oli lapsesta asti viiveistä ja ero ikätovereihin kasvoi iän myötä. Vahvuutena kaikilla oli sosiaaliset taidot ja omatoimisuustaidot. Esimerkiksi miehen 2.2 kokonaiskehitys oli aikuisena noin 5-vuotiaan tasolla ja samaan aikaan sosiaaliset ja omatoimisuustaidot olivat vajaa 10-vuotiaan tasolla. Ainakin kolme viidestä henkilöstä (2.3, 2.4 ja 2.5) osasivat kirjoittaa nimensä ja lukea joitakin sanoja.

Taulukko 6. Suvun 2 henkilöiden kehitysvamman asteet ja älykkyydosamäärät.

Henkilö	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5
Kehitysvamman taso	Vaikea	Vaikea	Keskivaikea	Keskivaikea	Keskivaikea
Suoritusprofiili			Kielelliset taidot vahvempia, suorituspää heikompi	Kielelliset taidot vahvempia, visuomotoriset taidot heikompia.	Yleistieto vahvuutena. Kielelliset ja ei-kielelliset taidot olivat melko tasaisesti viiveisiä.

3.2.7 Motorinen kehitys

Henkilöiden 2.1, 2.2 ja 2.3 motorisesta kehityksestä oli vain vähän tietoa. Miehet 2.1 ja 2.3 oppivat kävelemään kaksivuotiaana ja aikuisiällä heidän karkeamotoriikkansa oli normaalia. Henkilöiden 2.4 ja 2.5 karkeamotorinen kehitys oli muutaman kuukauden jäljessä varhaislapsuudessa, erityisesti huomiota kiinnitettiin silloin matalaan perustonukseen. Poika 2.4 oppi kävelemään 17-kuukautisena ja mies 2.5 kaksivuotiaana. Kouluikänsä mennessä poikien karkeamotoriset taidot ylsivät lähelle ikätasoa. Silloin ongelmana heillä oli kömpelyys ja voimankäytön ongelmat. Pojan 2.4 hienomotoriset taidot tulivat esiin lähes iänmukaisesti ja miehellä 2.5 niissä oli lapsuudessa muutaman kuukauden viive ja myöhemmin jonkin verran kypsymättömyyttä.

3.2.8 Puheen kehitys

Puheen kehitys oli viiveistä kaikilla henkilöillä. Ensimmäiset sanat tulivat 1–3 vuoden iässä.

Vanhempien sukupolvien miehillä (2.1, 2.2 ja 2.3) puheen kehitys oli selvästi enemmän viiveistä kuin henkilöillä 2.4. ja 2.5. Tarkemmin henkilöiden puheen kehitystä on kuvailtu taulukossa 5.

Taulukko 5. Suku 2. Puheen kehitys.

Henkilö	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5
Puheen selvyys	Epäselvää	Ajoittain epäselvää tai hyvin nopeaa	Lapsuudessa hyvin epäselvää, myöhemmin selkiytyi jonkin verran	Puhe pitkään epäselvää, selkiytyi murrosikään mennessä	6-vuotiaana puutteita äännejärjestelmän hallinnassa
Aktiivinen sanavarasto	Joitakin sanoja	Aikuisena 5,5-vuotiaan tasolla	11-vuotiaana alle 6-vuotiaan tasolla	9-vuotiaana 7-vuotiaan tasoa	6-vuotiaana kaksi vuotta ikätasoa jäljessä.
Kielioppi	Lyhyitä virkkeitä	Pitkiä lauseita	Kieliopillisia virheitä	Murrosiässä monisanaisia lauseita	Puutteita kieliopissa ja sanojen taivuttamisessa

3.2.9 Käyttäytyminen

Kaikkien henkilöiden käytökselle oli tyyppillistä erittäin vaikeat ongelmat liittyen levottomuuteen, lyhytjännitteisyyteen, äkkipikaisuuteen ja vilkkauteen. He vaativat erityisesti lapsuudessa jatkuvaa valvontaa. Heillä ei ollut vaarantajua. Kaikki henkilöt olivat ajoittain myös aggressiivisia. Tällainen käyttäytyminen alkoi jo lapsuudessa ja jatkui aikuisikään asti. Käyttäytymisessä oli myös muita ei-toivottuja piirteitä kuten varastelua ja uhkailua.

Henkilöitä kuvattiin toisaalta sosiaalisiksi, puheliaiksi ja omatoimisiksi. Halutessaan he osasivat olla asiallisia ja yhteistyökykyisiä. He tulivat hyvin kontaktiin ja olivat mielellään vuorovaikutuksessa.

Henkilöt aloittivat mielellään erilaisia askareita, mutta ne jäivät usein kesken keskittymiskyvttömyyden vuoksi.

Kahdella viidestä henkilöstä oli erityisen voimakkaita mielenkiinnon kohteita. Mies 2.1 oli erityisen kiinnostunut soittimista, kaseteista ja autoista. Mies 2.3 oli poikkeuksellisen kiinnostunut lasten

haalareista, hän varasteli ja leikkeli niitä osittain seksuaalisessa tarkoituksessa. Miehellä 2.2 oli nelikymppisenä hetkellisesti seksiasioissa yliaktiivisuutta, hän pakotti molempia sukupuolia seksisuhteisiin. Pojalla 2.4 nousi murrosiässä seksuaalinen käytös esiin ja hän tarvitsi asiassa erityistä ohjausta.

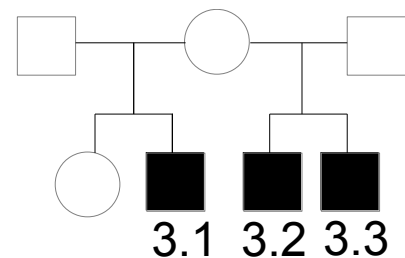
3.2.10 Käytännölliset taidot

Kaikki henkilöt pystyivät ohjattuna huolehtimaan hygieniastaan. Kaikki oppivat syömään itse 3–5-vuotiaina ja kuivaksi he oppivat 3–5-vuotiaina. Ohjattuna henkilöt olivat näppäriä arjen askareissa.

Kaikille tuotti hankaluuksia säänmukainen pukeutuminen, ruoanlaitto, kellon tunteminen, siivous ja rahanarvo. Kukaan ei pystynyt itsenäiseen asumiseen. Mies 2.2 pystyi työskentelemään tuetussa työssä ja liikkumaan jonkin verran asuinpaikan lähellä itsenäisesti. Henkilöt 2.4 ja 2.5 eivät pystyneet murrosiässä olemaan yksin kotona tai kulkemaan itsenäisesti kodin ulkopuolella.

3.3 Suku 3

Sukuun 3 kuului 3 kehitysvammaista poikaa (ks. kuva 4). Heillä oli sama äiti, mutta pojalla 3.1 oli eri isä kuin pojilla 3.2 ja 3.3. Poika 3.1 oli tietojen keräämishetkellä 16-vuotias, poika 3.2 kahdeksanvuotias ja poika 3.3 kuusivuotias. Tiedoista ei käynyt ilmi, että suvussa olisi ollut muita kehitysvammaisia henkilöitä.



Kuva 4. Suvun 3 sukupuu

3.3.1 Raskaus ja synnytys

Raskausajat sujuivat ongelmitta. Pojat syntyivät täysiaikaisina ja hyväkuntoisina. Elämän varhaisvaiheet sujuivat ongelmitta.

3.3.2 Kasvu

Kaikilla pojilla pituuskasvu eteni tasaisesti -1– +1 SD-käyrillä ja paino 0– +10 %:n käyrillä.

3.3.3. Diagnostiikka

Kaikilta pojilta tutkittiin kromosomit ja Fragiili X-tutkimus. Lisäksi tutkittiin kilpirauhasarvot, ALAT, kalsium, pieni verenkuv, fosfaatti, alkaalinen fosfataasi, transglutaminaasi-vasta-aineet, immunoglobuliini A, kreatiinikinaasi, kreatiini-kreatiniinisuhde, kreatransporttihäiriö, virtsan aminohapot, mucopolysakkaridit, oligosakkaridit ja EEG. Näistä tutkimuksista ei löytynyt selitystä kehitysvammaisuudelle.

3.3.4 Malformaatiot ja dysmorfiat

Perheen kehitysvammaisilla pojilla ei ollut merkittäviä poikkeavia ulkoisia piirteitä. Pojalla 3.1 kieli vaikutti normaalia isommalta ja sormet olivat paksuhkot sekä lyhyet. Jalkaterissä oli pieni planovalgus. Pojalla 3.2 oli hemangiooma syntymästä asti oikean olkapään takana. Pojalla 3.3 oli pienet epikantuspöimut ja ahtaat korvakäytävät.

Taulukko 7. Suvun 3 tyypillisiä piirteitä.

Henkilö	3.1	3.2	3.3
Dysmorfiat			
Epikantuspöimut	-	-	+
Sairaudet			
Karsastus	+	+	+
Kehitys ja käyttäytyminen			
Hienomotoriikan ongelmat	+	+	+
Puheen kehityksen viive	+	+	+
Käytöksen pulmat	+	+	+
Vaikeutta olla vuorovaikutuksessa	-	+	+

3.3.5 Sairaudet

Pojilla oli karsastusta. Pojan 3.1 oikea silmä karsasti ja siinä oli hajataitaisuutta, pojan 3.2 vasen silmä karsasti ja pojan 3.3 molemmat silmät karsastivat.

3.3.6 Kognitiivinen kehitys

Kaikilla pojilla todettiin lievä kehitysvamma. Kehitysviive havaittiin 3–5-vuoden iässä, silloin kokonaiskehityksen viive oli 1,5–3 vuotta.

3.3.7 Motorinen kehitys

Pojilla 3.1 ja 3.2 karkeamotorinen kehitys kulki normaalivaihtelun rajoissa. Pojalla 3.3 oli varhaisvaiheissa enemmän viiveitä karkeamotorisissa taidoissa kuin veljillä, hän oppi kävelemään 21-kuukautisena. Kaksivuotiaana hän oli ottanut ikätoverit kiinni karkeamotorisissa taidoissa. Myöhemmin pojilla oli lieviä karkeamotoriikan ongelmia liittyen vartalon hallintaan, koordinointiin ja voimankäyttöön. Kaikilla pojilla oli viivettä hienomotorisissa taidoissa vielä myöhemminkin.

3.3.8 Puheen kehitys

Kaikilla pojilla oli viivettä puheen kehityksessä. Ongelmia oli sekä puheen ymmärtämisessä että tuottamisessa. Ensimmäiset sanat tulivat 1–2-vuoden iässä. Pojilla 3.1 ja 3.2 puhe oli viisivuotiaana lausetasoista, mutta hieman epäselvää. Pojat pystyivät ilmaisemaan itseään hyvin puheella. Pojan 3.1 sanavarasto kasvoi ja puhe monipuolistui kouluiässä. Pojalla 3.3 puheenkehitys oli eniten viiveistä, käytössä oli leikki-iässä lyhyitä lauseita ja arkitilanteissa hän ymmärsi puhetta hyvin.

3.3.9 Käyttäytyminen

Kaikilla pojilla oli käytöksessä levottomuutta, tarkkaamattomuutta sekä impulsiivisuutta. Pojat tarvitsivat jatkuvaa valvontaa, koska heillä ei ollut vaarantajua. Ajoittain esiintyi omaehtoisuutta, pettymyksensietokyky oli heikko ja raivostumisia tuli päivittäin. Pojalla 3.2 oli jumiutumista painottuen siirtymä- ja pukeutumistilanteisiin. Pojat olivat iloisia, toiminnallisia. He pystyivät keskittymään mieluisiin asioihin pitkän aikaa.

Poika 3.1 tuli mielellään kontaktiin ja oli hyvässä vuorovaikutuksessa. Välillä vieraiden ihmisten oli vaikea saada poikiin 3.2 ja 3.3 normaalia kontaktia ja poika 3.2 oli välillä kontaktissa puhumaton. Poika 3.2 puhui välillä kaikupuhetta ja 3.3 toisteli aikuisten lauseista viimeisiä sanoja.

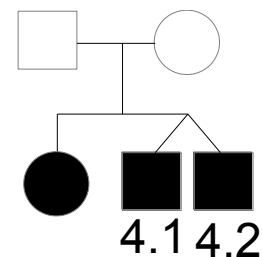
3.3.10 Arkielämän taidot

Pukeminen ja syöminen sujuivat kaikilla pojilla melko hyvin itsenäisesti neljävuotiaana. Kuivaksi oppimisessa oli enemmän viivettä, pojat olivat päiväkuivia 4–5 vuoden iässä.

Murrosiässä poika 3.1 ei tuntenut kelloa, hän ei voinut olla yksin kotona tai liikkua yksin kodin ulkopuolella ja tarvitsi apua säänmukaiseen pukeutumiseen.

3.4 Suku 4

Perheeseen kuului kolme lasta, joista kahdella pojalla oli kehitysvamma ja Leberin amauroosi (ks. kuva 5). Ainoalla tytöllä oli Leberin amauroosi, mutta ei kehitysvammaa. Tietojen keräämishetkellä kaksospojat olivat 13-vuotiaita. Tiettävästi suvussa ei ollut muita kehitysvammaisia henkilöitä.



Kuva 5. Suvun 4 sukupuu

3.4.1 Raskaus ja synnytys

Raskausaika oli normaali monisikiöisyyttä lukuunottamatta. Kaksosilla oli yhteinen istukka ja suonikalvot. Synnytys käynnistyi ennenaikaisesti raskausviikolla 35+2.

3.4.2 Kasvu

Pojat syntyivät raskausviikkoihin nähden normaalipainoisina (ks. taulukko 8) (Erkkola 2011). Kasvu sujui molemmilla samaan tahtiin. Leikki- ja kouluiässä pituus kulki 0 SD-käyrällä. Paino oli leikki-iässä lähellä 0 %:n käyrää ja 11 -vuotiaana +10– +20 %:n käyrällä. Päänympäryys oli neljävuotiaana lähes 0 SD-käyrällä.

Taulukko 8. Suvun 4 poikien syntymämitat.

Henkilö	4.1	4.2
Syntymäpaino	1760 g	2770 g
Syntymäpituus	44 cm	48 cm
Vastasyntyneen pään ympäryys	31 cm	33 cm

3.4.3 Diagnostiikka

Kehitysvamman etiologia selvittämiseksi molemmilta otettiin kromosomit ja Fragiili X-tutkimus. Lisäksi pojalta 4.1 otettiin lihasentsyymit ja kilpirauhaskokeet. Pojalla 4.1 todettiin pään MRI:ssä kookkaahko adenohypofyyysi, joka ei painanut muita kudoksia. EEG:ssä molemmilla pojilla oli näköaivokuorelta tulevia piikkejä, muutoin EEG:t olivat normaalit.

3.4.4 Malformaatiot ja dysmorfiat

Pojilla ei ollut erityisiä ulkonäön piirteitä. Ainoana poikkeavana asiana molempien esinahat olivat ahtaahkot ja torvimaiset.

3.4.5 Sairaudet

Ensimmäisen kerran poikkeavuus näkökyvyssä huomattiin neljän kuukauden iässä. Molemmilla pojilla todettiin Leberin amauroosi. Molemmilla pojilla oli lasiassamentumat, nystagmusta ja silmät sijaitsivat syvällä silmäkuopissa. Näkövamma haitta-aste oli 100 %, WHO-luokka oli 4. Pojalla 4.1 esiintyi ajoittain blindismia eli sokeuteen liittyvää stereotyyppistä käyttäytymistä, jota ilmenee monilla syntymästään sokeilla tai lähes sokeilla lapsilla. (Laatikainen ja Rudanko 2005). Hänellä se esiintyi silmien paineluna käsillä.

Taulukko 9. Suvun 4 tyypillisiä piirteitä

Henkilö	4.1	4.2
Dysmorfiat		
ahdas esinahka	+	+
Sairaudet		
Leberin amauroosi	+	+
Autismi	+	+
Laskeutumaton kives	-	+
Kehitys ja käyttäytyminen		
Motorisen kehityksen viive	+	+
Puheen kehityksen viive	+	+
Autistiset piirteet	+	+
Kohtaukselliset käytösoireet	-	+

Molemmilla pojilla oli pikkulapsivaiheen jälkeen ummetusta ja laktoositon ruokavalio. Pojalla 4.2 ei ollut kivestä tunnettavissa oikealla kivespussissa tai ylempänä nivuskanavassa.

3.4.6 Kognitiivinen kehitys

Poikien kognitiivisen kehityksen viiveeseen kiinnitettiin huomiota toisen ikävuoden aikana. Heillä todettiin tarkemmin määrittämätön älyllinen kehitysvamma autistisin piirtein. Vähän alle neljän vuoden iässä pojan 4.1 kognitiiviset taidot olivat puolitoistavuotiaan tasolla ja pojan 4.2 kokonaiskehitys alle kaksivuotiaan tasolla.

3.4.7 Motorinen kehitys

Kehitysvammaan ja näkövammaan liittyi motorisen kehityksen selvä viive. Motorinen kehitys oli kuitenkin muuhun kokonaistasoon nähden hyvää. Molemmat pojat oppivat kävelemään kahden ja puolen vuoden iässä. Viisivuotiaana poikien karkeamotoriikka oli 3–4-vuotiaan tasolla ja yhdeksänvuotiaana he tarvitsivat kävellessä vain opastusotteita. Poikien ryhti oli hieman etukumara ja vaikeuksia oli molempien puolien käsien yhteiskäytössä sekä kehonhallinnassa.

3.4.8 Puheen kehitys

Poikien puheen kehityksessä oli selviä ongelmia. Kummallakaan pojista ei ollut käytössä yhtään sanaa, he käyttivät kommunikaatioon ääntelyä, eleitä, ilmeitä, muutamia viittomia ja toimintaa. He kuuntelivat puhetta tarkasti ja osasivat toimia yksinkertaisten arjessa toistuvien kehotusten mukaan. Leikki-iässä he eivät vastanneet kaikkiin kommunikaatioaloitteisiin eivätkä itse tehneet vieraiden kanssa aloitteita. Isompana pojat tekivät kommunikaatioaloitteita ja vastasivat pääsääntöisesti toiminnallisesti kommunikaatioaloitteisiin.

3.4.9 Käyttäytyminen

Molemmilla pojilla autistiset piirteet olivat selvät jo varhaislapsuudessa ja heille asetettiin autismidiagnoosit. Leikki-iässä tuli esiin autistisia toistotoimintoja, jumiutumista esim. ääniin ja paljon stereotyyppistä toimintaa. Molemmat käyttivät leluja tutkimiseen ja äänen tuottamiseen. Molemmat pitivät jo lapsuudessa karkeamotorisia liikeaistimuksia tuottavista liikkeistä, kuten pyörimisestä tai keinumisesta. Molemmat viihtyivät hyvin omissa oloissaan. Pojalle 4.1 tuli esiin myös heijaamista. Muutokset aiheuttivat pojille hermostumisia ja hermostuessaan poika 4.1 vahingoitti itseään.

Poika 4.2 oli lapsena hyväntuulinen ja reipas, hän otti kontaktia muihin ihmisiin. Noin yhdeksänvuotiaana hänen käytökseensä tuli karjahtelua, itsensä kaarelle vetämistä sekä toistavia, pakonomaisia liikkeitä ja pyrkimystä itsensä satuttamiseen. Kohtaukset saattoivat alkaa rauhallisissa tilanteissa ja hän oli niiden aikana hän hyvin ahdistunut, mutta oli rauhoteltavissa kosketuksella. Muutaman vuoden sisällä arvaamattomuus ja aggressiivinen käytös lisääntyivät. Kiinnostus arkipäivän asioihin ja koulunkäyntiin vähenivät. Hän halusi olla vain omassa

huoneessaan toistamassa samoja asioita ja aloitti ulosteella sotkemisen. Psykkinen vointi heikkeni niin, ettei hän ollut enää koulukuntoinen. Somaattista syytä käyttäytymiselle ei löydetty.

3.4.10 Käytännölliset taidot

Neljävuotiaana molemmat osasivat viedä valmiiksi lastatun lusikan suuhun, riisua vaatteensa ja osallistua pukemiseen. Vuotta myöhemmin molemmat osasivat pukea itse valmiiksi laitettut vaatteet. Molemmat tarvitsivat muistutusta vessakäynneistä ja täyden avun hygienian hoidossa.

4 POHDINTA

Tutkimuksessa saatiin koottua kattavasti neljän suvun kehitysvammaisten henkilöiden kliiniset kuvaukset. Jokaisesta suvusta löytyi kehitysvammaisia henkilöitä yhdistäviä kliinisiä piirteitä, suvun 1 kaikilla henkilöillä kehitysvamman taso oli lievä ja heillä oli suurehkot ja ulkonevat korvat. Lisäksi suvun 1 henkilöiden käytöksessä oli paljon yhteistä kuten levottomuus ja ylivilkkaus. Suvusta löytyi myös merkittäviä piirteitä, joita ei ollut kaikilla suvun kehitysvammaisilla henkilöillä, esim. kahdella kolmesta oli hypospadia ja yhdellä hevosenkenkämunuainen. Suvun 2 kliinisistä piirteistä esimerkkeinä voidaan mainita keskivaikea–vaikea kehitysvamma, suuret korvalehdet neljällä viidestä henkilöstä, kaksiosainen uvula kahdella viidestä henkilöstä ja käyttäytymisen ongelmat kaikilla viidellä henkilöllä. Suvussa kolme ei ollut merkittäviä yhteisiä ulkoisia piirteitä kaikilla ilmenevää karsastusta lukuunottamatta. Heilläkin kehitys ja käyttäytyminen olivat samankaltaista. Suvussa 4 molemmilla pojilla todettiin vaikea kehitysvamma, autismi ja Leberin amauroosi. On hyvä kuitenkin huomata, että myös heidän kognitiivisesti tavanomaisesti kehittyneellä siskollaan oli Leberin amauroosi. Leberin amauroosi periytyy tyypillisesti autosomissa resessiivisesti (Lorenz ja Breising 2015). On mahdollista, että kaikilla kolmella sama geenimutaatio aiheuttaa Leberin amauroosin, mutta ei ole yhteydessä kehitysvammaisuuteen. Kehitysvammaisuuden aiheuttaa mahdollisesti jokin muu tekijä. Kolmessa suvussa kaikkien tutkittavien kehitysvamman taso oli sama. Yhdessä suvussa kehitysvamman taso vaihteli keskivaikeasta vaikeaan.

Tutkimukseen valittiin suvut, joissa oli useita kehitysvammaisia poikia. Periaatteessa samalla tavalla voitaisiin kerätä tietoja suvun ainoasta kehitysvammaisesta, mutta silloin oireyhtymän todennäköisyys olisi pienempi eikä tiedettäisi, mitkä henkilön piirteistä liittyvät kehitysvammaan.

Osassa suvuista oli useampia kehitysvammaisia jäseniä, mutta pienimmässä suvussa oli vain kaksi kehitysvammaista henkilöä. Suvussa 2 oli kehitysvammaisia, jotka eivät halunneet osallistua tutkimukseen ja joiden asiakas- ja sairauskertomuksia ei ollut käytettävissä. Täten jäi epäselväksi, ilmentävätkö he samanlaista fenotyyppiä kuin suvun tutkitut kehitysvammaiset. Käytössä ei ollut sukujen ei-kehitysvammaisten henkilöiden tietoja, joten emme tiedä, ovatko ulkonäköpiirteet oireyhtymään liittyviä vai suvun yleisiä piirteitä.

Tiedot kerättiin kehitysvammahuollon asiakaskertomuksista ja saatavilla olevista erikoissairaanhoidon potilaskertomuksista. Saattaa olla, että jotain tärkeää tietoa jäi saamatta ja jokin tieto saattoi tulla esiin korostetusti. On mahdollista, että jokin tärkeä asia on saattanut jäädä alkuperäisiltä kirjaajilta kirjaamatta tai tiedonkulussa on tapahtunut katkos.

Vuoteen 2013 mennessä oli tunnistettu yli 450 geenin mutaatiota, jotka aiheuttavat kehitysvammaa tai autismia. Todennäköisesti merkittäviä mutaatioita tullaan löytämään lähivuosina ainakin 1500-2000. (Järvelä 2013.) Tämän tutkimuksen tekemisen aikana eksomisekvensoinnilla löydettiin kandidaattigeeni suvun 1 kehitysvammalle. X-kromosomissa sijaitsevaa ZMYM3-geeniä (OMIM 300061) ei ole aiemmin liitetty kehitysvammaisuuteen. (Philips ym. 2014.) Kyseinen geeni on löydetty ensimmäisen kerran kehitysvammaiselta naiselta, jolla oli tasapainoinen kromosomien X ja 13 välinen translokaatio. Sen koodaamaa proteiinia esiintyy erityisen runsaasti aivoissa. (Smith 1996.) Geenimutaatiosta saadaan lisätietoa, kun löydetään uusia henkilöitä, joilla on saman geenin mutaatio.

Lisäksi tunnistettiin eksomisekvensoinnilla suvun 2 kehitysvammaisuuden syyksi mutaatio DLG3-geenissä. Se on liitetty X-kromosomaaliseen ei-oireyhtymäiseen kehitysvammaisuuteen (X-linked non-syndromic intellectual disability, MRX, ORPHA 777). DLG3 koodaa proteiinia synapse-associated protein 102 (SAP102), joka kuuluu membrane-associated guanylate kinase –proteiinien ryhmään (MAGUK). SAP102 osallistuu erityisesti varhaiseen hermoston kehitykseen postsynaptisesti eksitatorisissa synapseissa. SAP102 vaikuttaa NMDA-reseptoreihin (N-methyl-D-aspartate –reseptorit) ja/tai muihin proteiineihin, jotka liittyvät NMDA-reseptorien

signalointireitteihin. NMDA-reseptorit yhdistetään osaltaan synapsien mukautuvuuteen, jota tarvitaan muunmuassa muistiin ja oppimiseen. Täten SAP102-proteiinin puutos saattaa johtaa synapsien vähentyneeseen mukautuvuuteen, mikä selittänee kehitysvamman henkilöillä, joilla on DLG3-mutaatio. (Tarpey ym. 2004.) Kehitysvammaan on liitetty karsastusta, vinot luomiraot, korkea kitakaari, poskihampaiden hypoplasiaa, ahdas rintakehä, yökastelua, hypotoniaa, hidastunutta puheen ja motoriikan kehitystä, kohtausoireita, käytösongelmia ja ADHD-oireilua (Cassandra 2014). On huomioitava, että osa ilmentymistä on todettu vain yhdessä suvussa ja suuri osa kerätystä tiedosta on kerätty tässäkin tutkimuksessa esiintyvistä suvusta (suku 2). Jatkossa tarvitaan vielä lisää tietoa henkilöistä, joilla on sama geenimutaatio.

Eräaseen tutkimukseen osallistui 329 sukua, joissa oli vähintään kaksi kehitysvammaista miestä. Kehitysvamma ei periytynyt mieheltä miehelle ja syytä ei oltu saatu selville karyotyyppityksellä tai Fragiili X-tutkimuksella eikä diagnoosi ollut muuten selvä. Neljällä suvulla (1,2 %) todettiin mutaatio DLG3-geenissä. Heillä kehitysvammaan ei liittynyt oireyhtymää ja kehitysvamman aste oli keskivaikea tai vaikea. Yhdessä suvussa oli myös mutaatiota kantava nainen, jolla todettiin lievä kehitysvamma. (Tarpey ym. 2004.) Suvun 2 poikien 2.4 ja 2.5 äiti ja miehen 2.3 äiti olivat kyseisen mutaation oireettomia kantajia. Suvun 2 kehitysvammaisten miesten kehitysvamman aste vastaa tutkimuksessa raportoitua. Lisäksi suvussa kaksi esiintyi karsastusta kolmella viidestä miehestä, suurehkot korvalehdet neljällä viidestä miehestä ja käytösongelmia kaikilla suvun henkilöillä. Suvussa oli myös kolme naista, joista yhdellä todettiin keskivaikea kehitysvamma ja kahdella kognitiiviset tutkimukset olivat vielä kesken.

Suvun 2 mutaatio löytyi suomalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin todennäköisesti X-kromosomiin liittyvää epäselvää kehitysvammaisuutta. Tutkimuksessa löytyi tämän suvun lisäksi toinen suku, jossa kolmelta kehitysvammaiselta mieheltä löytyi sama DLG3-mutaatio. Myös heidän kehitysvamma oli keskivaikea tai vaikea. Yhdellä heistä oli käytösongelmia ja kahdella yökastelua. (Philips ym. 2014.)

Kyseinen oireyhtymä on X-kromosomaalisesti peittyvästi periytyvä. Geenivirheen perineillä naisilla on kaksi X-kromosomia, joista vain toisessa on mutaatio. He ovat yleensä oireettomia kantajia. Soluissa tapahtuu alkiokehityksen varhaisvaiheissa inaktivaatio, jolloin jokaisessa solussa sattumanvaraisesti toinen X-kromosomeista inaktivoituu. Harvoin käy niin, että toinen X-kromosomi inaktivoituu paljon useammin kuin toinen. (Juvonen ja Penttinen 2006.) Tällöin

mutaation sisältävä X-kromosomi saattaa olla yllidustettuna, mikä selittänee sukujen geenimutaatiota kantavat kehitysvammaiset naiset.

Puolet oireettoman kantajan lapsista perii geenimutaation sisältävän X-kromosomin. Geenimutaation perineistä tytöistä suurin osa on oireettomia kantajia. Pojilla on vain yksi X-kromosomi, joten kaikki geenimutaation perineet pojat ilmentävät oireyhtymää. (Kääräinen 2006.)

Mahdollisesti kahden muunkin suvun kehitysvammaisilta henkilöiltä löytyy jokin heitä yhdistävä geenimutaatio, joka on aiheuttanut heidän oireyhtymänsä. Heille ei ole tehty molekyylikaryotyypitystä, jolla voitaisiin löytää mutaatioita, joita ei löydetä eksomisekvensoinnilla (esim. perimän kopiolumuutokset). Heidän kehitysvammansa saattaa olla monitekijäistä, eli johtua useiden eri geneettisen muutosten yhteisvaikutuksesta, epigeneettisistä tekijöistä ja/tai ympäristötekijöistä. Eksomisekvensoinnilla selvitetään vain eksomien emäsjärjestys, jolloin n. 98 % genomista jää tutkimatta. Jatkossa heille voidaan tehdä molekyylikaryotyypitys tai tarkempia tutkimuksia tutkimusmenetelmien kehittyessä.

Jatkossa geenitestaukset tulevat lisääntymään ja silloin on mahdollista, että jostakin päin maailmaa löytyy joku, joka kantaa samaa geenivirhettä ja ilmentää ainakin osittain samaa fenotyyppiä kuin tutkimuksen henkilöt. Siinä tapauksessa tätä tutkimusta voidaan käyttää oireyhtymän kliinisen kuvauksen tarkentamiseksi yhdessä uusien kliinisten kuvauksien kanssa.

5 LÄHTEET

Aaltonen S, Arvio M. Kehitysvammainen potilaana. 1. painos. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2011

Baker K, Raymond L, Bass N. Genetic investigation for adults with intellectual disability: opportunities and challenges. *Curr Opin Neurol* 2012, 25:150–158.

Batzir N, Shohat M, Maya I. Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015 Sep;13(1):448-54.

Bick D, Dimmock D. Whole exome and whole genome sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:594–600

Cassandra L. Mental retardation, x-linked 90; mrx90, clinical synopsis.
<http://omim.org/clinicalSynopsis/300850>. 6/2014

Downin oireyhtymä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kehitysvammalääkärit - Finlands läkare för utvecklingsstörda ry:n asettama työryhmä. Helsinki: bSuomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010. www.kaypahoito.fi.

Erkkola R. Normaali kasvu. Kirjassa: Ylikorkala O, Tapanainen J, toim. Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011. s.449

Hoyer J, Dreweke A, Becker C. Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100K single-nucleotide polymorphism arrays. *Med Genet* 2007;44:629–636.

Joris A. Genomic microarrays in clinical diagnosis. *Current Opinion in Pediatrics* 2006, 18:598–603

Juvonen V, Penttinen M. Epätyypilliset periytymistavat. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Palotie A toim. Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 114-5

Järvelä I. Kehitysvammaisuuden ja autismin geenitutkimusten nykytilanne. *Suomen Lääkärilehti* 8/2013 vsk 68 s.575-579

Kaski M. Erityispalvelut järjestelmän näkökulmasta. *Duodecim* 2006;122:1893–5

Kääräinen H. Monogeeninen periytyminen. Kirjassa: Aula P, Kääräinen H, Palotie A toim. Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 94-9

Knuutila S, Siggberg L, Ala-Mello S ym.
Molekyylikaryotyypitys kehitysvammaisuuden diagnostiikassa. *Duodecim* 2008;124:1029–39

Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD ym. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities.* 2011;32(2):419-36

Myllykangas S, Koskenvuo J, Alastalo T. Uuden polven sekvensointimenetelmät geenidiagnostiikassa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2013;129(2):141-8

Ng SB, Buckingham KJ, Lee C ym. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. Nature Genetics. 2010a;42(1):30-5

Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ ym. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. Nature Genetics. 2010b;42(9):790-3

Laatikainen L, Rudanko S. Synnynnäinen ja hankinnainen sokeus. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2005;121(23):2557-62

Lorenz B, Breising M. Leber congenital amaurosis. ORPHA 65. www.orpha.net. 7/2015

Patja K. Life expectancy and mortality in intellectual disability. Valtakunnallisen tutkimus- ja kokeiluyksikön julkaisuja 81. Helsinki: Kehitysvammaliitto ry, 2001.

Petterson, B, Leonard, H. Bourke J ym. IDEA (Intellectual Disability Exploring Answers): a population-based database for intellectual disability in Western Australia. Annals of Human Biology. 2005;32(2):237-43

Philips A, Sirén A, Avela K ym. X-exome sequencing in Finnish families with Intellectual Disability - four novel mutations and two novel syndromic phenotypes. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:49

Polder JJ. Meerding WJ. Bonneux L. van der Maas PJ. Healthcare costs of intellectual disability in the Netherlands: a cost-of-illness perspective. Journal of Intellectual Disability Research. 2002;46(Pt 2):168-78

Roivainen E. Aikuisen lievä älyllinen kehitysvammaisuus ja älykkyystestit. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2015;131(5):475-9

Sharkey F, Maher E, FitzPatrick D. Chromosome analysis: what and when to request. Arch Dis Child 2005;90:1264–1269

Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L ym. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. J Med Genet 2004;41:241–248

Simola K. Kromosomipoikkeavuuksien aiheuttamat sairaudet. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Palotie A toim. Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 139-46.

Smith M. Zinc finger, mym-type 3; zmym3.
<http://omim.org/entry/300061?search=zmym3&highlight=zmym3>. 8/1996. Päivitetty 4/2014, päivittäjänä Cassandra L.

Strydom A, Romeo R, Perez-Achiaga N ym. Service use and cost of mental disorder in older adults with intellectual disability. British Journal of Psychiatry. 2010;196(2):133-8

Tarpey P, Parnau J, Blow M ym. Mutations in the DLG3 Gene Cause Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation. Am. J. Hum. Genet. 2004;75:318–324

Tyybäkinoja A, Knuutila S. Molekyylikaryotypitys – raja sytogenetiikan ja molekyylibiologian väliltä häviämässä. Duodecim 2006;122:2018–22

Willemsen M.H., Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. Clin Genet 2014; 85: 101–110

Wilska M. Kehitysvammaisuuden syyt on tärkeää selvittää. Suomen lääkäri. Nr. 25/1996, s 2465, 1996.